

# VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT<sup>PCT</sup>

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts PC 00 320 H	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/03860	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/04/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 06/05/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12M1/34		
Anmelder MICRONAS GMBH et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 10 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  17/11/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  09.08.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Diez Schlereth, D  Tel. Nr. +49 89 2399 7488 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

4-18                      ursprüngliche Fassung

1-3,3a                  eingegangen am                      14/07/2001    mit Schreiben vom                      13/07/2001

**Patentansprüche, Nr.:**

1-25                      eingegangen am                      14/07/2001    mit Schreiben vom                      13/07/2001

**Zeichnungen, Blätter:**

1/3-3/3                  ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:
- ☐ Ansprüche,      Nr.:
- ☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-25
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-25
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-25
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt

**Zu Punkt V**

1.) Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: FR-A-2 690 926

D2: WO-A-90/04645

D3: EP-A-0 608 153

2.) Der Gegenstand der Ansprüche 1-25 kann aus folgenden Gründen als neu und erfinderisch im Sinne des Art. 33 (2) und (3) betrachtet werden.

D1 (nächstliegender Stand der Technik) offenbart eine Vorrichtung, bei der ein Bioreaktor an eine Meßeinrichtung zur Bestimmung von bestimmten Parameter der Reaktionsmischung angekoppelt ist. Der effektive Volumenraum des Reaktors wird, mittels einem beweglichen Trennkörper (eine Kolbe), beliebig eingestellt (S. 2, Z. 1-26; S. 4, Z. 8-21; S. 6, Z. 3-6; Abb. 1 & 3).

In der Vorrichtung nach Ansprüche 1 (und 2-25) der Trennkörper teilt den Gesamtaufnahmeraum des Behältnisses in zwei übereinanderliegende Teilräume, nämlich ein "kleinvolumigen" Reaktionsraum und ein Reservoirraum, wobei beide Teilräume in Flüssigkeitsverbindung stehen.

Der Trennkörper selbst schützt der Reaktionsraum vor Kontamination, wobei die Anwesenheit von Durchtrittskanäle in den Trennkörpern eine einfache Zugabe bzw. Aufnahme von Kulturmedium bzw. Wirkstoffen in den Reaktionsraum ermöglicht. Trotz ihres kleinen Volumenraumes, ist der Reaktionsraum auch vor übermäßiger Verdunstung geschützt, weil der Reaktionsraum durch den Strömungskanal an den Reservoirraum angeschlossen ist.

Die Vorrichtungen aus D1-D3 weisen keinen von einem Reaktionsraum durch einen Trennkörper abgetrennten Reservoirraum auf, aus dem bedarfsweise Kulturmedium zum Regenerieren in den Reaktionsraum gelangen kann, indem der Trennkörper in eine entsprechende Position gebracht wird. In D1 dient der Trennkörper nur zur Begrenzung des Aufnahmeraums der Reaktionskammer (der "Reservoirraum" ist mit Luft gefüllt). Der Trennkörper aus D3 (siehe Sp. 3, Z. 13-58 und Sp. 4, Z. 1-48; Abb. 1)

dient als "Schalter" für die Zugabe von Reagenzien in dem Reaktionsraum. Die Vorrichtung aus D2 (siehe S. 8, Z. 34-36; S. 9, Z. 1-34; Abb. 1-2) ist eine Durchflußzelle, bei der der Reaktionsraum mittels der Durchflußkanäle direkt mit der äußeren Umgebung in Verbindung steht.

### Vorrichtung zur Durchführung von Untersuchungen an Zellkulturen

Die Erfindung bezieht sich auf eine Vorrichtung zur Durchführung von Untersuchungen an lebenden Zellen, Zellkulturen und dergleichen, insbesondere zur Detektion der Stoffwechselaktivität der Zellen, die sich in einem flüssigen Medium befinden, wobei die Vorrichtung wenigstens eine Aufnahme für flüssige Medium und die Zellkultur aufweist und wobei ein oder mehrere Meßeinrichtungen und/oder Sensoren für Messungen an der Zellkultur vorgesehen sind und wobei ein bewegbarer Trennkörper vorgesehen ist, der einen Reaktionsraum begrenzt.

Bei einer solchen, bekannten Vorrichtung wird den Zellen in einer bestimmten zeitlichen Abfolge frisches Kulturmedium oder ein in diesem Kulturmedium gelöster Wirkstoff zugeführt beziehungsweise verbrauchtes Medium aus dem Zellkulturbereich entfernt. Eine häufige Regeneration des Kulturmediums, beispielsweise durch ein geeignetes Fluidiksystem, erzeugt ein weitgehend konstantes physiologisches Milieu. Leicht zersetzliche Wirkstoffe, die dem Nährmedium zugesetzt sind, können ebenfalls leichter regeneriert werden. Das zugeführte Medium und der Zellkulturbereich selbst müssen vor Kontamination durch Mikroorganismen und vor übermäßiger Verdunstung geschützt sein. Dies sind wichtige Voraussetzungen für die sensitive Messung zellulärer Reaktionen.

Gemeinsam ist allen Zellkulturbereichen eine Fläche am Boden für die Zellaufbewahrung/Zellwachstum sowie eine Wandung, die einen Trog für die Aufnahme des Kulturmediums bildet. Das Kulturmedium muß in regelmäßigen Zeitabständen regeneriert werden, da sich Abfallprodukte des Zellstoffwechsels akkumulieren, Nährstoffe verbraucht werden und biologisch aktive Substanzen ihre Aktivität im Laufe der Zeit einbüßen.

Aus der EP 0 394 406 ist bereits eine Vorrichtung für das Fluid-Handling von Zellkulturen in Kombination mit Sensoren bekannt. Diese Vorrichtung weist eine dicht abgeschlossene, kleinvolumige Perfusionskammer auf, in der die Zellen kultiviert werden und die gleichzeitig mit einem Sensor bestückt ist. Die Kammer besitzt einen Zu- und einen Abflußkanal. Angetrieben von einer Flüssigkeitspumpe, fließt das Kulturmedium durch die Perfusionskammer. In periodisch aufeinanderfolgenden Intervallen folgen Phasen mit Perfusion und Phasen ohne Perfusion aufeinander. Die Phasen mit Perfusion dienen der Regeneration des Kulturmediums, die Phasen ohne Perfusion dem Meßvorgang, d.h. der direkten Verfolgung der extra-zellulären Ansäuerung in der Perfusionskammer.

Nachteilig ist jedoch, daß ein hoher apparativer Aufwand vorhanden ist, da eine Flüssigkeits-Antriebspumpe, Ventile zur Steuerung der Flüssigkeitsströme sowie Schlauchführungen nötig sind.

Nachteilig ist weiterhin, daß eine gewisse Anfälligkeit für die Bildung von Luftblasen in der Perfusionskammer vorhanden ist, die nur unter vergleichsweise hohem Aufwand auszuschließen sind. Dazu sind Anlagen zur Teil-Entgasung des Mediums erforderlich, die den Zellkulturen vorgeschaltet werden müssen. Dies erhöht insgesamt den Aufwand. Schließlich ist ein relativ hoher Arbeitsaufwand erforderlich, um eine luftblasenfreie und luft- bzw. flüssigkeitsdichte Montage des Systems zu erzielen. Besonders nachteilig wirkt sich dies aus, wenn eine Vielzahl paralleler Proben zu testen sind, was in der Praxis die Regel ist.

Aus der FR-A-2 690 926 ist ein Bioreaktor bekannt, der einen Behälter aufweist, in dem Feststoffpartikel mit einer Flüssigkeit in Kontakt gebracht werden können. In dem Behälter ist ein Kolben angeordnet, der verstellbar ist, so daß das Volumen des Reaktors verändert werden kann.

Aus der WO-A-90/04645 ist eine Mikro-Durchflußkammer bekannt, in der sich Zellen zur Untersuchung sowie ein Sensor befinden. Mittels eines Zulaufs und eines Ablaufs steht die Durchflußkammer mit der äußeren Umgebung in Verbindung.

5

Aus der EP-A-0 608 153 ist eine Dosiervorrichtung mit einer Reaktionskammer bekannt. Innerhalb der Reaktionskammer ist ein Kolben geführt, der in mehrere, unterschiedliche Positionen verstellbar ist. Seitlich an der Wand der Reaktionskammer sind  
10 in unterschiedlichen Abständen zum Boden der Reaktionskammer Leitungen angeschlossen, die je nach Stellung des Kolbens freigegeben oder verdeckt werden.

Die drei vorgenannten Druckschriften befassen sich mit Vor-  
15 richtungen, die vergleichsweise aufwendig und kompliziert im Aufbau sind. Eine Untersuchung an Zellen durch Einstellung der unterschiedlichen, geometrischen Umgebungsbedingungen von Zellkulturen ist damit nicht möglich.

20 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung einer vergleichsweise einfachen Anordnung zur Regeneration von Zellkulturlösungen und die Schaffung kleiner Meßvolumina. Dabei soll auch die Möglichkeit gegeben sein, die geometrischen Umgebungsbedingungen der Zellkultur anpassen zu können.

25

Zur Lösung dieser Aufgabe wird vorgeschlagen, daß der Trennkörper in Meßposition nahe oberhalb einer auf einem Boden der Aufnahme befindlichen Zellkultur positioniert ist und den Reaktionsraum von einem Reservoirraum trennt, dessen Aufnahmevervolumen um ein  
30 Vielfaches größer ist als das Aufnahmevervolumen des Reaktionsraums und daß der Trennkörper entweder zwischen der bodennahen, die Zellkultur überdeckenden Meßposition und einer bodenfernen Position, in zumindest der der Reservoirraum mit dem Reaktionsraum in Flüssigkeitsverbindung steht, durch eine im wesentlichen

3a

vertikale Bewegung hin-und herbewegbar ist oder daß der Trennkörper durch eine seitliche Bewegung zwischen der Meßposition und einer Position, in welcher der Reaktionsraum in Flüssigkeitsverbindung mit dem Reservoirraum steht, hin-und herbewegbar ist.

5

In der bodennahen Position bildet der Trennkörper eine Abgrenzung eines kleinvolumigen Reaktionsraums, die zur Diffusionseinschränkung für Substanzen dient, die von den Zellen gebildet oder verbraucht werden.

10

Mit dieser erfindungsgemäßen Maßnahme ist ein kleinvolumiger Reaktionsraum realisierbar, in dem die durch den Zellstoffwechsel bedingten, meßbaren stofflichen Änderungen viel rascher vonstatten gehen, als in einem großen Volumen. Aus der Änderungsgeschwindigkeit des pH-Wertes oder des Sauerstoff-Partialdruckes in einem Zeitintervall lassen sich beispielsweise Informationen über die Aktivität des Zellstoffwechsels gewinnen.

15

Zweckmäßigerweise sind dabei ein oder mehrere Sensoren und/oder Meßeinrichtungen im Bereich dieses Reaktionsraums angeordnet.

20

Eine Ausführungsform der Erfindung sieht vor, daß voneinander getrennte Kulturbereiche insbesondere durch strukturiert aufgebrachte, zellabweisende Beschichtungen oder durch eine dreidimensionale Strukturierung des Bodens mit Vertiefungen beziehungsweise Erhöhungen in den dazwischen befindlichen Trennbereichen gebildet sind und daß in den Kulturbereichen das Kulturmedium vorzugsweise jeweils als Tropfen vorliegt.

25

30

Mit dem zum Beispiel stempelartigen, eine unterseitige Flachseite aufweisenden Trennkörper kann der Tropfen von oben beaufschlagt und ein Teilvolumen seitlich verdrängt werden, bis unterhalb des Trennkörpers nur ein dünner, die Zellkultur überdeckender Flüssigkeitsfilm verbleibt, der den Reaktionsraum mit einem Mikroreaktionsvolumen an Kulturmedium bildet.

(es folgt die ursprüngliche Beschreibung ab Seite 4)

**Ansprüche**

1. Vorrichtung zur Durchführung von Untersuchungen an lebenden Zellen, Zellkulturen und dergleichen, insbesondere zur Detektion der Stoffwechselaktivität der Zellen, die sich in einem flüssigen Medium befinden, wobei die Vorrichtung wenigstens eine Aufnahme für flüssiges Medium und die Zellkultur aufweist und wobei ein oder mehrere Meßeinrichtungen und/oder Sensoren für Messungen an der Zellkultur vorgesehen sind und wobei ein bewegbarer Trennkörper vorgesehen ist, der einen Reaktionsraum begrenzt, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Trennkörper (7,7a) in Meßposition nahe oberhalb einer auf einem Boden der Aufnahme befindlichen Zellkultur positioniert ist und den Reaktionsraum (8,8a) von einem Reservoirraum trennt, dessen Aufnahmevolumen um ein Vielfaches größer ist als das Aufnahmevolumen des Reaktionsraums (8,8a), und daß der Trennkörper (7,7a) entweder zwischen der bodennahen, die Zellkultur überdeckenden Meßposition und einer bodenfernen Position, in zumindest der der Reservoirraum (14,14a) mit dem Reaktionsraum (8,8a) in Flüssigkeitsverbindung steht, durch eine im wesentlichen vertikale Bewegung hin-und herbewegbar ist oder daß der Trennkörper durch eine seitliche Bewegung zwischen der Meßposition und einer Position, in welcher der Reaktionsraum (8,8a) in Flüssigkeitsverbindung mit dem Reservoirraum (14,14a) steht, hin-und herbewegbar ist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens ein Trennkörper zu einer oder mehreren, auf dem Boden der Aufnahme befindlichen Zellkultur(en) (2) jeweils seitlich zum Verdrängen eines Teilvolumens des die Zellkultur überdeckenden, flüssigen Kulturmediums (4) positionierbar und dort gegebenenfalls annäherbar ist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Sensoren (6) am oder im Boden der Aufnahme (3a) angeordnet sind, daß voneinander getrennte Kulturbereiche durch strukturiert aufgebraachte, zellabweisende Beschichtungen oder durch eine dreidimensionale Strukturierung des Bodens mit Vertiefungen beziehungsweise Erhöhungen in den dazwischen befindlichen Trennbereichen gebildet sind und daß in den Kulturbereichen das Kulturmedium (4) jeweils als Tropfen (25) vorliegt.
4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Boden der Aufnahme durch wenigstens einen Teil eines zumindest die Sensoren (6) aufweisenden Wafers gebildet ist.
5. Vorrichtung nach Oberbegriff des Anspruches 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Aufnahme ein oben offenes Behältnis (3) vorgesehen ist, in den ein Trennkörper (7) ragt, der den Gesamtaufnahmeraum des Aufnahmebehältnisses (3) in zwei übereinanderliegende Teilräume aufteilt, daß der bodenseitige Teilraum einen gegenüber dem Gesamtaufnahmevervolumen des Aufnahmebehältnisses (3) kleinvolumigen Reaktionsraum (8) und der andere Teilraum einen Reservoirraum (14) bildet, dessen Aufnahmevervolumen um ein Vielfaches größer ist als das des Reaktionsraumes (8), daß wenigstens ein Strömungskanal (9) vorgesehen ist, der einerseits an den Reaktionsraum (8) und andererseits an den Reservoirraum (14) angeschlossen ist, daß innerhalb des Trennkörpers (7) ein oder mehrere Durchtrittskanäle (15) vorgesehen sind, die in den kleinvolumigen Reaktionsraum (8) des Aufnahmebehältnisses (3) und/oder den Reservoirraum (14) des Aufnahmebehältnisses münden.
6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch

gekennzeichnet, daß ein oder mehrere Sensoren (6) und/oder Meßeinrichtungen im Bereich des Reaktionsraumes (8,8a) angeordnet sind.

- 5      7.      Vorrichtung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Trennkörper (7) innerhalb des Aufnahmebehältnisses (3) zwischen einer bodennahen Position und einer bodenfernen Position hin-und herbewegbar ist.
- 10      8.      Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die dem Boden (5) zugewandte Seite des Trennkörpers (7) zumindest eine den für die Messung der durch die Zellen verbrauchten oder gebildeten Substanzen abdeckende beziehungsweise begrenzende Fläche eine der Sensor-Oberfläche  
15      im wesentlichen entsprechende Fläche aufweist.
- 20      9.      Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Trennkörper (7) von oben in das Aufnahmebehältnis (3) einführbar ist.
- 25      10.      Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Abstand des Trennkörpers (7) von der Zellkultur (2) und damit die bodennahe Position des Trennkörpers (7) einstellbar ist.
- 30      11.      Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Trennkörper (7) stempelförmig ausgebildet ist und einen Kopf (10) mit etwa dem Querschnitt des Aufnahmebehältnisses (3) angepaßten Querschnitt hat, der das Aufnahmebehältnis (3) in den Reaktionsraum (8) und den Reservoirraum (14) aufteilt und daß sich an den Trennkörper-Kopf ein nach außen führender Schaft (11) anschließt, dessen Außenquerschnitt kleiner ist als der lichte Innenquerschnitt des Aufnahmebehältnisses und daß

der Zwischenraum zwischen dem Schaft und der Innenwand des Aufnahmebehältnisses (3) den Reservoirraum (14) bildet.

- 5 12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 bis 11 dadurch gekennzeichnet, daß innerhalb des Trennkörpers (7) ein oder mehrere einerseits in den Reaktionsraum (8) und andererseits in den Reservoirraum (14) mündende Strömungskanäle vorgesehen sind.
- 10 13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Strömungskanal durch einen zwischen dem Trennkörper (7) und der Innenwand des Aufnahmebehältnisses (3) vorgesehen Ringspalt (9) oder eine  
15 Randprofilierung gebildet ist und daß dieser Strömungskanal beziehungsweise Strömungskanäle bei einem höhenverstellbaren Trennkörper (7) zumindest im Hubbereich zwischen der bodennahen Position und der bodenfernen Position des Trennkörpers (7) vorhanden ist/sind.
- 20 14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Unterseite des Trennkörpers (7) eine Gasblasen nach außen ableitende Profilierung, vorzugsweise eine konvexe Wölbung aufweist.
- 25 15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß eine Hubbegrenzung für den Trennkörper (7) vorgesehen ist und daß dazu ein in der bodennahen Position wirksamer, vorzugsweise am oberen Behälterrand anliegender Anschlag am Trennkörper (7) vorgesehen ist.  
30
16. Vorrichtung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der am oberen Behälterrand anliegende Anschlag am Trennkörper (7) durch einen den Behältnisrand übergreifenden Deckel (13) oder durch einen mit einem Konusabschnitt in einen Gegenkonus

der Behälteröffnung eingreifenden Deckel gebildet ist.

- 5 17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Trennkörper (7) oberseitig eine genormte Aufnahmeöffnung, vorzugsweise einen Aufnahmekonus zum Kuppeln mit einer Pipette, einer Pipettenspitze oder einen Dispenser-Kanal aufweist.
- 10 18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß das um ein Vielfaches größere Aufnahmevolumen des Reservoirraums (14,14a) gegenüber dem Aufnahmevolumen des Reaktionsraums (8,8a), sich vorzugsweise wie 10:1 bis etwa 100:1 verhält.
- 15 19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest am Boden des Behältnisses (3) oder der Aufnahme wenigstens ein Chip mit einem oder mehreren Mikrosensoren angeordnet ist.
- 20 20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß am Trennkörper (7), dem Reaktionsraum (8) und/oder dem Reservoirraum (14) zugewandt, Sensoren (6) und/oder Elektroden vorgesehen sind.
- 25 21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß beabstandet zum Behältnis-Boden und zwischen diesem und dem in der bodennaher Position befindlichen Trennkörper (7) eine mikroporöse Membrane (23) oder dergleichen Filter oder Schutzabdeckung für die Zellkultur (2) vorgesehen ist.
- 30 22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß der Trennkörper (7) aus glattem, zellabweisenden, inerten und leicht sterilisierbarem

Material, vorzugsweise aus Polytetrafluoräthylen besteht.

23. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Auflagefläche für die Zellkultur  
5 (2) optisch transparent ist und daß der Auflagefläche eine optische Meßeinrichtung zugeordnet ist, die vorzugsweise unterseitig angeordnet ist.

24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß eine Vielzahl von Aufnahmebehältnissen  
10 (3), vorzugsweise als Teil eines Pipettierautomaten (19) vorgesehen sind, daß diese Aufnahmebehältnisse (3) durch handelsübliche Multiwell-Platten (20) gebildet sind und daß an den unteren Enden der Dispenser-Kanäle des  
15 Pipettierautomaten jeweils die Trennkörper (7) vorgesehen sind.

25. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß der Trennkörper (7) an seiner dem Boden  
20 abgewandten Seite einen Anschluß zum Verbinden, insbesondere zum Aufstecken auf einen Dispenserkanal (22) vorzugsweise eines Pipettierautomaten aufweist.

25

/Zusammenfassung

  
(Henrich Böffes-Pestalozza)  
Patent- und Rechtsanwalt